

VALMISTEYHTEEN VETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amlodipin Taw Pharma 1 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 1 mg amlodipiinia amlodipiinibesilaattina. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio.

Väritön, kirkas tai hiukan samea suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohonnut verenpaine

Krooninen, stabiili angina pectoris Angiospastinen (Prinzmetal) angina

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Sekä kohonnen verenpaineen että angina pectoriksen hoidossa tavallinen aloitusannos on 5 mg (5 ml) Amlodipin Taw Pharma -valmistetta kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa enintään 10 mg:aan (10 ml:aan) potilaan yksilöllisen vasteen mukaan.

Verenpaineitolaille Amlodipin Taw Pharma -valmistetta on käytetty samanaikaisesti tiatsididiureetin, alfasalpaajan, beetasalpaajan tai angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjän kanssa. Angina pectoriksen hoidossa Amlodipin Taw Pharma -valmistetta voidaan käyttää ainoana lääkkeenä tai yhdessä muiden angina pectorista lievittävien lääkevalmisteiden kanssa potilaille, joilla on nitraattioidosta ja/tai riittävästä beetasalpaajahoidosta huolimatta oirehtiva angina pectoris.

Amlodipin Taw Pharma -annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti tiatsididiureettien, beetasalpaajien tai ACE:n estäjien kanssa.

Erityisryhmät

Iäkkääät potilaat

Iäkkääät potilaat sietävät samansuuruisia Amlodipin Taw Pharma -annoksia yhtä hyvin kuin nuoremmat potilaat. Iäkkäille potilaille suositellaan normaalista annostusta, mutta varovaisuutta on noudatettava annostusta suurennettaessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Annossuositukset ei ole vahvistettu potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Sen vuoksi annos on valittava huolellisesti ja hoito on aloitettava annostusasteikon pienemmästä

päästä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Amlodipiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Amlodipin Taw Pharma -valmisteen anto on aloitettava pienimmä llä annoksella ja annosta suurennettava hitaasti potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Amlodipiinipitoisuuden muutokset plasmassa eivät riipu munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteesta ja siksi suositellaan normaaliantostusta. Amlodipiini ei dialysoidu.

Pediatriset potilaat

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joilla on kohonnut verenpaine

Suun kautta annettava suositeltu aloitusannos kohonneen verenpaineen hoitoon 6–17-vuotiaille lapsipotilaille on 2,5 mg (2,5 ml) kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa 5 mg:aan (5 ml:aan) kerran vuorokaudessa, jos verenpaineen hoitotavoitetta ei saavuteta 4 viikon kuluessa. Yli 5 mg:n (5 ml:n) vuorokausiannoksia ei ole tutkittu lapsipotilaiden hoidossa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Alle 6-vuotiaat lapset

Tietoa ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta annettava suspensio.

Ravista suspensiota pullossa kevyesti viisi kertaa ja käännä sitten pullo ylösalaisin. Tarkista, että pohjasta näkyy läpi. Pullon pohjassa ei saa näkyä sakkaa tai paakkuntunutta sakkaa. Valmisteesta saadaan suspensio 10 sekunnin kuluessa. Tämä toimenpide on toistettava joka kerta, kun valmis valmiste otetaan käyttöön.

4.3 Vasta-aiheet

Amlodipiinia ei saa antaa potilaalle,

- joka on yliherkkä dihydropyridiinijohdoksille, amlodipiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- jolla on vaikea hypotensio
- jolla on sokki (mukaan lukien sydänperäinen sokki)
- jolla on sydämen vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. vaikea-asteinen aorttastenoosi)
- jolla on akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynamisesti epästabiili sydämen vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

Potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on sydämen vajaatoiminta. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III tai IV) sairastavilla potilailla tehdysä pitkäkestoisessa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa amlodipiinilla hoidetussa ryhmässä raportoitiin ilmenneen keuhkoedemaa useammin kuin lumelääkeryhmässä (ks. kohta 5.1).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kalsiumkanavan salpaajia amlodipiini mukaan lukien kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat lisätä kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) kohoaa potilailta, joilla maksan toiminta on heikentyntä. Annossuositukset ei ole määritetty. Sen vuoksi amlodipiinin aloitusannos on valittava annostusasteikon pienemmästä päästää ja varovaisuutta on noudatettava sekä hoitoa aloitettaessa että annosta suurennettaessa. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille hidas annoksen suurentaminen ja huolellinen seuranta voivat olla tarpeen.

Jäkkäät potilaat

Jäkkäille potilaille lääkeannosta suurennettaessa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Amlodipiinia voidaan antaa tavanomaisina annoksina. Amlodipiinipitoisuuden muutokset plasmassa eivät riipu munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteesta. Amlodipiini ei dialysoidu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset amlodipiiniin

CYP3A4:n estäjät: Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista, minkä seurausena hypotension riski kasvaa. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikuttus saattaa olla voimakkaampi jäkkäillä potilailla. Nämä ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

CYP3A4:n induktorit: Tunnettujen CYP3A4:n induktoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä amlodipiinin pitoisuus plasmassa saattaa vaihdella. Verenpainetta pitää siksi seurata ja annoksen säätämistä harkita etenkin voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkkikuisma) samanaikaisen käytön aikana ja sen jälkeen.

Amlodipiinin antoa samanaikaisesti greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, sillä joillakin potilailta amlodipiinin biologinen hyötyosuuus voi kasvaa, mikä johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen.

Dantroleeni (infusio): Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammioväriinötä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiiniin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle, ja malignin hypertermian hoitoon.

Amlodipiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Amlodipiini lisää muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta.

Takrolimuusi: Veren takrolimuusipitoisuuden kohoamisen riski on olemassa, jos sitä annetaan samanaikaisesti amlodipiinin kanssa, mutta tämän yhteisvaikutuksen farmakokineettistä mekanismia ei täysin tunneta. Takrolimuusin toksisuuden välttämiseksi veren takrolimuusipitoisuutta on tarkkailta ja tarvittaessa takrolimuusiaannosta on muutettava, jos amlodipiiniin annetaan takrolimuusihoitaa saavalle potilaalle.

Rapamysiinin (mTOR) estäjien mekaaninen kohde

mTOR-estäjät, kuten sirolimuusi, temsirolimuusi ja everolimuusi, ovat CYP3A-substraatteja. Amlodipiini on heikko CYP3A-estäjä. Käytettynä samanaikaisesti mTOR-estäjien kanssa amlodipiini saattaa lisätä altistumista mTOR-estäjille.

Siklosporiini: Siklosporiinin ja amlodipiinin yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty terveillä vapaaehtoisilla eikä muilla potilasryhmillä kuin munuaissiirtopotilailla, joilla havaittiin siklosporiinin minimipitoisuuden

vaihtelevaa nousua (keskimäärin 0 % – 40 %). Amlodipiinia käyttävien munuaissiirtopotilaiden veren siklosporiiniarvojen tarkailua on harkittava ja siklosporiiniannosta on tarvittaessa pienennettävä.

Simvastatiini: Amlodipiinin (10 mg / 10 ml toistuvasti) ja simvastatiinin (80 mg) samanaikaisen annon yhteydessä simvastatiinialtistus kasvoi 77 % pelkän simvastatiinin antoon verrattuna. Amlodipiinia käyttävien potilaiden simvastatiiniannos saa olla enintään 20 mg vuorokaudessa.

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin eikä varfariinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu.

Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Amlodipiinin käyttöä raskausaikana suositellaan vain, jos turvallisempaa hoitovaihtoehtoa ei ole tai jos sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

Imetys

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvartiiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta. On päättävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko amlodipiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja amlodipiinihoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdysä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaiktuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Amlodipin Taw Pharma -valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos amlodipiinia käytävällä potilaalla ilmenee heitehuimausta, päänsärkyä, väsymystä tai pahoinvointia, hänen reaktiokykynsä saattaa olla heikentynyt. Varovaisuutta on noudatettava erityisesti hoidon alussa.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia hoidon aikana ovat uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky, sydämentykytys, punoitus, vatsakipu, pahoinvointi, nilkkojen turvotus, turvotus ja väsymys.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja raportoitu amlodipiinihoidon aikana. Yleisyyss on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haiittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyytsluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleisyyts	Haiittavaikutukset
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Leukopenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Allergiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen	Hyperglykemia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Masennus, mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistuneisuus), unettomuus
	Harvinainen	Sekavuus
Hermosto	Yleinen	Uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky (varsinkin hoidon alussa)
	Melko harvinainen	Vapina, makuaistin muutokset, pyörtyminen, hypesthesia, parestesia
	Hyvin harvinainen	Lisääntynyt lihasjännitys, perifeerinen neuropatia
Silmät	Yleinen	Näköhäiriöt (mukaan lukien diplopia)
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Tinnitus
Sydän	Yleinen	Sydämentykytys
	Melko harvinainen	Rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakkykardia ja eteisvärinä)
	Hyvin harvinainen	Sydäninfarkti
Verisuonisto	Yleinen	Punoitus
	Melko harvinainen	Hypotensio
	Hyvin harvinainen	Verisuonitulehdus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus
	Melko harvinainen	Yskä, nuha
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Vatsakipu, pahoinvoiointi, dyspepsia, suolentoiminnan muutokset (mukaan lukien ripuli ja ummetus)
	Melko harvinainen	Oksentelu, suun kuivuminen
	Hyvin harvinainen	Haimatulehdus, gastriitti, ienhyperplasia
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksatulehdus, keltaisuus, kohonneet maksentsyyymiärvot*

Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Alopecia, purppura, ihon värimuutos, lisääntynyt hikoilu, kutina, ihottuma, eksanteema, nokkosihottuma
	Hyvin harvinainen	Angioedeema, erythema multiforme, eksfoliaatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Quincken edema, valoyliherkkyys
	Tuntematon	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Nilkkojen turvotus, lihaskrampit
	Melko harvinainen	Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Virtsaamishäiriöt, nokturia, tihentynyt virtsaamistarve
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Impotenssi, gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Turvotukset
	Yleinen	Väsymys, voimattomuuks
	Melko harvinainen	Rintakipu, kipu, huonovointisuus
Tutkimukset	Melko harvinainen	Painonnousu, painonlasku

* viittaa useimmiten kolestaaasiin

Poikkeuksellisina tapauksina on ilmoitettu ekstrapyramidaalioireyhtymää.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyisistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haiittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus - ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kokemusta tahallisesta yliannostuksesta on vähän.

Oireet

Käytettäväissä olevan tiedon mukaan suuri yliannos saattaa aiheuttaa voimakkaan perifeerisen vasodilataation ja mahdollisesti reflektorisen takykardian. Joissakin tapauksissa on ilmoitettu voimakasta ja todennäköisesti pitkittynyttä verenpaineen laskua, josta on voinut seurata jopa kuolemaan johtava sokki.

Hoito

Amlodipiinin yliannostuksesta johtuvaa klinisesti merkitsevää hypotensiota hoidetaan tukemalla aktiivisesti sydäntä ja verenkiertoa, muun muassa seuraamalla tiiviisti sydämen ja hengityksen toimintaa, kohottamalla raajat ja tarkkailemalla kiertävän veren ja erittyneen virtsan määrää.

Amlodipiinin yliannostuksen seurauksena on harvoin raportoitu ei-sydänperäistä keuhkoedeemaa, joka voi ilmetä viiveellä (24-48 tunnin kuluessa lääkevalmisteen ottamisesta) ja joka saattaa vaatia hengityksen tukihoitoa. Aikaiset elvytystoimet (mukaan lukien nesteylikuormitus) peruuus ja sydämen minuuttiluvun ylläpitämiseksi saattavat olla käynnistäviä tekijöitä.

Vasokonstriktorista voi olla hyötyä verisuonten tonuksen ja verenpaineen normalisoinnissa edellyttäen, ettei sen käyttö ole vasta-aiheista. Kalsiumglukonaatin anto laskimoon voi auttaa kumoamaan kalsiumkanavan salpauksen vaikutukset.

Joissakin tapauksissa mahahuuhelu voi auttaa. Amlodipiinin imetyminen väheni, kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin aktiivihiiltä kahden tunnin kuluessa 10 mg:n (10 ml:n) amlodipiiniannoksen jälkeen.

Koska amlodipiini sitoutuu hyvin suressa määrin proteiineihin, dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeutinen ryhmä: Kalsiumkanavan salpaajat, pääasiassa verisuonistoon vaikuttavat selektiiviset kalsiumkanavan salpaajat, ATC-koodi: C08CA01

Amlodipiini on dihydropyridiinien ryhmään kuuluva kalsiumionien sisäänvirtauksen estäjä (hitaan kanavan sulkija tai kalsiumionin salpaaja) ja se estää solukalvon läpi tapahtuvaa kalsiumionien sisäänvirtautua sydämen ja verisuonten sileään lihakseen.

Vaikutusmekanismi

Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutusmekanismi perustuu sen suoraan verisuonten sileään lihasta relaksoivaan vaikutukseen. Tarkkaa vaikutusmekanismia, jolla amlodipiini lievittää angina pectoriksen oireita, ei ole täysin selvitetty. Amlodipiini vähentää kuitenkin iskeemistä kokonaiskuormitusta seuraavalla kahdella tavalla:

- 1) Amlodipiini laajentaa perifeerisiä arterioleja, mikä vähentää ääreisverenkierron kokonaisvastusta (afterload), jota vastaan sydän työskentelee. Koska sydämen rytmipysyy vakaana, tämä sydämen kuormituksen vähentuminen pienentää sydänlihakse n energiankulutusta ja hapentarvetta.
- 2) Amlodipiini laajentaa todennäköisesti myös suuria ja pieniä sepelvaltimoita, sekä normaaleilla että iskeemisillä alueilla. Dilataatio lisää sydänlihaksen hapensaantia koronaarispasmissa (Prinzmetal-in angiina eli varianttiangiina).

Farmakodynamiset vaikutukset

Kerran vuorokaudessa tapahtuva anto alentaa verenpainepotilaiden verenpainetta klinisesti merkitsevästi sekä makuulla että pystyasennossa koko 24 tunnin antovälin ajan. Koska amlodipiinin vaikutus alkaa hitaasti, se ei aiheuta akuuttia hypotensiota.

Kerran vuorokaudessa otettu amlodipiini pidentää angina pectoris -potilaiden rasituksen sietoaikaa ja siirtää rintakivun alkamista ja aikaa 1 mm:n ST-välin laskun ilmaantumiseen. Amlodipiini harventaa myös rintakipukohtauksia ja vähentää nitroglyseriinitablettien tarvetta.

Amlodipiinin käyttöön ei ole liittynyt haitallisia vaikutuksia aineenvaihduntaan eikä se aiheuta muutoksia plasman lipideihin, joten se sopii myös niiden potilaiden hoitoon, joilla on astma, diabetes tai kihti.

Kliininen teho ja turvallisuus

Käyttö potilaille, joilla on sepelvaltimotauti

Amlodipiinin tehoa sepelvaltimotautipotilaiden kliinisten tapahtumien ehkäisyssä arvioitiin CAMELOT-tutkimuksessa (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis). Tutkimus oli itsenäinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus, johon osallistui 1 997 potilasta. Tavanomaisen statiini-, beetasalpaaja-, diureetti- ja asetyylisalisyylihappohoidon lisäksi 663 potilasta sai amlodipiinia 5–10 mg/vrk, 673 potilasta sai enalapriilia 10–20 mg/vrk ja 655 potilasta sai lumelääkettä 2 vuoden ajan. Taulukossa 1 on yhteenvedo tärkeimmistä tehoa kuvaavista tuloksista. Tulokset osoittavat, että amlodipiinihoitoa saaneilla sepelvaltimotautipotilailla oli vähemmän angina pectoriksesta aiheutuneita sairaalahoitojaksoja ja revaskularisaatiotoimenpiteitä.

Taulukko 1. CAMELOT-tutkimuksen merkittävien kliinisten tulosten ilmaantuvuus					
Tulokset	Sydän- ja verisuonitapahtumat, lukumäärä (%)			Amlodipiini vs. lumelääke	
	Amlodipiini	Lumelääke	Enalapriili	Riskisuhde (95 % CI)	P-arvo
<u>Ensisijainen päätetapahtuma</u>					
Haitalliset sydän- ja verisuonitapahtumat	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	0,003
<u>Yksittäiset osatekijät</u>					
Sepelvaltimoiden revaskularisaatio	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03
Angina pectoriksesta johtuneet sairaalahoitojaksot	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
Ei-fataalit sydäninfarktit	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37
Aivohaveri tai	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15
TIA					
Sydän- ja verisuonikuolemat	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27

Kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuneet sairaalahoitojakso	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46
Elvytetty sydämenpysähdys	0	4 (0,6)	1 (0,1)	ei oleellinen	0,04
Uusi perifeerinen verisuonisairaus	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24

Lyhenteet: CI = luottamusväli, TIA: ohimenevä aivojen verenkiertohäiriö.

Käyttö potilaille, joilla on sydämen vajaatoiminta

NYHA-luokan II–IV sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyt hemodynaamiset tutkimukset ja rasituksensiedon mittaanseen perustuvat kontrolloidut kliniset tutkimukset ovat osoittaneet, ettei amlodipiini heikennä klinistä tilaa rasituksen sietokyvyn, vasemman kammion ejektiofraktion ja klinisten oireiden osalta.

Digoksiini-, diureetti- ja ACE:n estäjähoitoa saaneiden NYHA-luokan III–IV sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioimiseen suunniteltu lumelääkekontrolloitu tutkimus (PRAISE) osoitti, ettei amlodipiini suurennettu kuolleisuuden riskiä eikä kuolleisuuden ja sydämen vajaatoimintaan sairastuvuuden yhdistettyä riskiä.

Amlodipiini ei vaikuttanut sydän- ja verisuoniperäiseen kokonaiskuolleisuuteen pitkäkestoisessa lumelääkekontrolloidussa seurantatutkimuksessa (PRAISE-2) kiinteäännoksista ACE:n estäjää, digitalista ja diureettia saavilla potilailla, joilla oli NYHA-luokan III–IV sydämen vajaatoiminta ilman kliinisiä oireita tai iskeemiseen perussairauteen viittaavia objektiivisia löydöksiä. Samassa potilaspopulaatiossa amlodipiinihoitoon liittyi keuhkoedeman lisääntymistä.

ALLHAT-tutkimus (Treatment to Prevent Heart Attack Trial)

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu sairastuvuus-kuolleisuustutkimus ALLHAT (Antihypertens ive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) tehtiin potilailla, joilla oli lievästi tai kohtalaisesti kohonnut verenpaine. Tutkimuksessa vertailtiin uudempia lääkehoitoja: amlodipiini i 2,5–10 mg/vrk (kalsiumkanavan salpaaja) tai lisinopriili 10–40 mg/vrk (ACE:n estäjä) ensilinja n hoiton verrattuna hoitoon tiatsididiureetti klooritalidonilla 12,5–25 mg/vrk.

Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilaasta, joita seurattiin keskimäärin 4,9 vuotta. Potilailla oli lisäksi vähintään yksi muu sepelvaltimotaudin riskiä lisäävä tekijä, kuten aiempi sydäninfarkti tai aivohaveri (> 6 kk ennen tutkimukseen osallistumista) tai viitteet jostakin muusta ateroskleroottisesta sydän- ja verisuonitaudista (yhteensä 51,5 %); tyypin 2 diabetes (36,1 %); HDL-kolesteroli < 35 mg/dl (11,6 %); EKG:llä tai kaikukardiografia lla diagnostitu sydämen vasemman kammion hypertrofia (20,9 %) tai tupakointitottumus tutkimushetkellä (21,9 %).

Ensisijainen päätetapahtuma oli kuolemaan johtaneen sepelvaltimotaudin ja ei-kuolemaan johtaneen sydäninfarktin yhdistelmä. Ensisijaisen päätetapahtuman osalta merkitsevä eroa ei havaittu amlodipiiniihin perustuvan ja klooritalidoniin perustuvan hoidon välillä: suhteellinen riski 0,98 (luottamusväli 95 % [0,90–1,07], $p = 0,65$). Toissijaisista päätetapahtumista sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (osa yhdistetystä sydän- ja verisuonitaudin päätetapahtumasta) oli merkitsevästi suurempi amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidonyrhmään (10,2 % vs. 7,7 %, suhteellinen riski 1,38 (luottamusväli 95 % [1,25–1,52] $p < 0,001$)). Amlodipiiniryhmän ja klooritalidonyrhmän välinen ero ei kuitenkaan ollut merkitsevä kokonaiskuolleisuuden suhteen: suhteellinen riski 0,96 (luottamusväli 95 % [0,89–1,02], $p = 0,20$).

Pediatriset potilaat (vähintään 6-vuotiaat)

Tutkimus, johon osallistui 268 iältään 6–17-vuotiasta ja pääosin sekundaarista hypertensiota sairastavaa lasta ja jossa verrattiin 2,5 mg:n ja 5,0 mg:n amlodipiiniannoksia lumelääkkeeseen,

osoitti molempien amlodipiinianosten alentavan systolistan verenpainetta merkittävästi enemmän kuin lumelääke. Kahden annoksen välinen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Amlodipiinin pitkääikaisen käytön vaikutuksia kasvuun, puberteettiin ja yleiseen kehitykseen ei ole tutkittu. Lapsuusiässä saadun amlodipiinihoidon pitkääikaista vaikutusta sydän- ja verisuoniperäisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden vähentämiseen aikuisiässä ei ole myöskään osoitettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen, jakautuminen, sitoutuminen plasman proteiineihin

Suun kautta annettuina hoitoannoksina amlodipiini imetyy hyvin ja huippupitoisuus saavutetaan 6–12 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on arvolta 64– 80 %. Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta amlodipiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

Ruoan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

Biotransformaatio/eliminaatio

Amlodipiinin plasmasta mitattu terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 35–50 tuntia, mikä mahdollistaa kerran päivässä tapahtuvan annostelun. Amlodipiini metaboloituu suurelta osin maksassa inaktiivisiksi metaboliiteikseen. Amlodipiinista kulkeutuu virtsaan 10 % kantaaineena ja 60 % metaboliitteina.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, mistä seuraa puoliintumisajan pidentyminen ja kokonaismäärän (AUC) suureneminen (noin 40– 60 %).

Iäkkääät potilaat

Amlodipiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa kuluu iäkkäillä ja nuoremmilla potilailla yhtä kauan aikaa. Potilaan ikääntyessä amlodipiinin puhdistuma pyrkii hidastumaan, jolloin kokonaismäärän suureneminen ja eliminaation puoliintumisajan piteneminen olivat tutkitulle ikäryhmälle odotetun mukaiset, kun potilaalla oli kongestiiivinen sydämen vajaatoiminta.

Pediatriiset potilaat

Populaatiofarmakokineettinen tutkimus tehtiin 74:lle iältään 1–17-vuotiaalle hypertensiiviselle lapselle (34 potilasta oli 6–12-vuotiaita ja 28 potilasta oli 13–17-vuotiaita), jotka saivat 1,25–20 mg amlodipiinia vuorokaudessa joko kerran tai kahdesti päivässä annettuna. 6–12-vuotiailla pojilla tyypillinen puhdistuma suun kautta annon jälkeen (CL/F) oli 22,5 l/h ja tytöillä 16,4 l/h. 13–17-vuotiailla nuorilla vastaava puhdistuma oli pojilla 27,4 l/h ja tytöillä 21,3 l/h. Yksilöiden välinen altistus vaihteli suuresti. Alle 6-vuotiaista lapsista raportoituja tietoja on vähän.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetty annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytettyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [mg/m²] enimmaisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdysä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytettyt annokset olivat verrannolliset ihmisten annokseen (mg/kg), todettiin follikelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatidien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuksilla, joiden laskettiin vastaavan vuorokausiannostasoa 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m²] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

* perustuu potilaan painoon 50 kg

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Keskipitkäketjuiset triglyceridit

Sukraloosi

Vedetön kolloidinen piidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

1 vuotta.

Käytä 30 päivän kuluessa ensimmäisestä avaamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Ei saa jäätää.

Säilytä pullo pystyasennossa.

Pidä pakaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

150 ml oraalisuspensiota kullanruskeassa (tyypin III) lasipullossa, jossa on lapsiturvallinen PP-/LDPE-korkki ja kaksipäinen 5 ml:n ja 2,5 ml:n mittalusikka (polystyreeniä).

Pakkauskoko: 150 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käytämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

TAW Pharma (Ireland) Ltd
104 Lower Baggot Street, Dublin 2, D02
Y940, Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34237

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.12.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.02.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amlodipin Taw Pharma 1 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller amlodipinbesilat, motsvarande 1 mg amlodipin. För fullständig förteckning över hjälpmittel, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension.

Färglös, klar till lätt grumlig suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni

Kronisk stabil angina pectoris

Vasospastisk (Prinzmetals) angina

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

För såväl hypertoni som angina pectoris är den vanliga initiala dosen 5 mg (5 ml) Amlodipin Taw Pharma en gång dagligen. Dosen kan ökas till maximalt 10 mg (10 ml) beroende på den enskilda patientens svar på behandlingen.

Hos patienter med hypertoni har Amlodipin Taw Pharma använts i kombination med tiaziddiuretikum, alfablockerare, betablockerare eller ACE-hämmare. Vid angina pectoris kan Amlodipin Taw Pharma användas som monoterapi eller i kombination med andra läkemedel mot angina pectoris till patienter med angina pectoris som är refraktär mot nitrater och/eller mot adekvata doser av betablockerare.

Ingen justering av dosen av Amlodipin Taw Pharma krävs vid samtidig administrering av tiaziddiuretika, betablockerare eller ACE-hämmare.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Samma doser Amlodipin Taw Pharma till äldre och yngre patienter tolereras lika väl. Normala dosregimer rekommenderas till äldre, men ökning av dosen bör ske med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Någon dosregim för patienter med milt till måttligt nedsatt leverfunktion har inte fastställts. Amlodipin ska därför administreras med försiktighet, och startdosen bör läggas på den lägre delen av dosintervallet (se avsnitt 4.4 och 5.2). De farmakokinetiska egenskaperna av amlodipin har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Amlodipin Taw Pharma bör inledas med den lägsta dosen och uppträder långsamt hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Förändringar av plasmakoncentrationen av amlodipin är inte relaterade till graden av njurfunktionsnedsättning. Därför rekommenderas den normala doseringen. Amlodipin elimineras inte genom dialys.

Pediatrisk population

Barn och ungdomar med hypertoni i åldern 6 till 17 år

Den rekommenderade antihypertensiva orala dosen till pediatriska patienter i åldern 6–17 år är 2,5 mg (2,5 ml) en gång dagligen som startdos. Dosen upptitreras till 5 mg (5 ml) en gång dagligen om inte avsett blodtryck uppnåtts efter 4 veckor. Doser över 5 mg (5 ml) dagligen har inte studerats hos pediatriska patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Barn under 6 år

Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Suspension för oral administrering.

Skaka försiktigt suspensionen i flaskan 5 gånger och vänd sedan flaskan upp och ned. Kontrollera att botten av flaskan är genomskinlig. Ingen utfällning eller ihopklumpad fällning ska synas i botten av flaskan. Blandning av suspensionen uppnås inom 10 sekunder. Detta tillvägagångssätt måste upprepas varje gång läkemedlet används.

4.3 Kontraindikationer

Amlodipin är kontraindicerat till patienter med:

- överkänslighet mot dihydropyridinderivat, amlodipin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- svår hypotoni
- chock (inklusive kardiogen chock)
- utflödesk hinder i vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenos)
- hemodynamiskt不稳定 hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.

4.4 Varningar och försiktighet

Säkerhet och effekt av amlodipin vid hypertensiv kris har inte fastställts.

Patienter med hjärtsvikt

Patienter med hjärtsvikt ska behandlas med försiktighet. I en placebokontrollerad långtidsstudie av patienter med svår hjärtsvikt (NYHA-klass III och IV) var incidensen av lungödem högre i gruppen som behandlades med amlodipin än i placebogruppen (se avsnitt 5.1).

Kalciumantagonister, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet av patienter med kongestiv hjärtinsufficiens, eftersom det kan öka risken för framtidiga kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC-värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts. Amlodipin bör därför inledas i den lägre delen av doseringsintervallet och ges med försiktighet till dessa patienter, både vid initial behandling och när dosen har ökats. Långsam upptitrering av dosen och noggrann övervakning kan vara nödvändigt för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Äldre patienter

Hos äldre patienter ska dosökning göras med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Amlodipin kan användas till dessa patienter i normala doser. Förändring av plasmakoncentrationen av amlodipin är inte relaterad till graden av funktionsnedsättning. Amlodipin elimineras inte genom dialys.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på amlodipin

CYP3A4-hämmare: Samtidig användning av amlodipin med stora eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azolantimykyotika, makrolider, såsom erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta ökningar i exponering för amlodipin, vilket medför ökad risk för hypotoni. De kliniska effekterna av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalade hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.

CYP3A4-inducerare: Vid samtidig användning av kända inducerare av CYP3A4 kan plasmakoncentrationen av amlodipin variera. Därför ska blodtrycket övervakas och dosjustering övervägas både under och efter samtidig medicinering, särskilt med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, johannesört).

Administrering av amlodipin tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte, eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter och leda till större blodtryckssänkande effekt.

Dantrolen (infusion): Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter administrering av verapamil och intravenös administrering av dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kaliumantagonister, såsom amlodipin, till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

Effekter av amlodipin på andra läkemedel

Den blodtryckssänkande effekten av amlodipin förstärker den blodtryckssänkande effekten av andra läkemedel med antihypertensiva egenskaper.

Takrolimus: Det finns risk för ökade nivåer av takrolimus i blodet vid samtidig administrering med amlodipin, men den farmakokinetiska mekanismen för denna interaktion är inte helt klarlagd. För att undvika takrolimusrelaterad toxicitet vid administrering av amlodipin till patienter som behandlas med takrolimus, måste takrolimusnivån i blodet kontrolleras och takrolimusdosen justeras vid behov.

mTOR-hämmare (Mechanistic Target of Rapamycin)

mTOR-hämmare som sirolimus, temsirolimus, och everolimus är CYP3A-substrat. Amlodipin är en svag CYP3A-hämmare. Vid samtidig användning av mTOR-hämmare, kan amlodipin öka mTOR-hämmarnas exponering.

Ciklosporin: Inga interaktionsstudier har utförts med ciklosporin och amlodipin på friska frivilliga eller andra populationer med undantag av njurtransplanterade patienter, där varierande ökningar av dalkoncentrationerna (genomsnitt 0 %–40 %) av ciklosporin observerades. Övervakning av ciklosporinnivåerna hos njurtransplanterade patienter som behandlas med amlodipin ska övervägas, och vid behov ska ciklosporindosen sänkas.

Simvastatin: Samtidig administrering av multipla doser med 10 mg (10 ml) amlodipin tillsammans med 80 mg simvastatin resulterade i en 77-procentig ökning av exponeringen för simvastatin jämfört med simvastatin enbart. Begränsa simvastatindosen till 20 mg dagligen till patienter som får amlodipin.

I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin farmakokinetiken hos atorvastatin, digoxin eller warfarin.

4.6 Fertilite t, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten vid användning av amlodipin till gravida kvinnor har inte fastställts.

Reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Användning under graviditet rekommenderas endast då det inte finns säkrare alternativ och när sjukdomen i sig innebär en större risk för modern och fostret.

Amning

Amlodipin utsöndras i bröstmjölk hos människa. Man beräknar att den andel av moderns dos som överförs till barnet ligger inom kvartilavståndet 3–7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Det är inte känt vilken effekt amlodipin har på spädbarn. Beslut måste fattas om fortsatt/avbruten amning eller fortsatt/avbruten behandling med amlodipin, med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för modern.

Fertilitet

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Amlodipin kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar amlodipin får yrsel, huvudvärk, trötthet eller illamående, kan reaktionsförmågan vara nedsatt. Försiktighet rekommenderas, särskilt i början av behandlingen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna under behandling är sömnighet, yrsel, huvudvärk, hjärtklappning, vallningar, buksmärter, illamående, ankelsvullnad, ödem och trötthet.

Biverkningslista i tabellform

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med amlodipin med följande frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Leukocytopeni, trombocytopeni
Immunsystemsjukdomar	Mycket sällsynta	Allergiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Hyperglykemi
Psykiatriska sjukdomar	Mindre vanliga	Depression, humörvänghningar (inklusive ångest), sömnlöshet
	Sällsynta	Förvirring
Centrala och perifera	Vanliga	Sömnighet, yrsel, huvudvärk (särskilt i början av behandlingen)

nervsystemet	Mindre vanliga	Tremor, dysgeusi, svimning, hypestesi, parestesi
	Mycket sällsynta	Hypertoni, perifer neuropati
Ögon	Vanliga	Synrubbningar (inklusive diplopi)
Sjukdomar i öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Hjärtsjukdomar	Vanliga	Palpitationer
	Mindre vanliga	Arytmi (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer)
	Mycket sällsynta	Hjärtinfarkt
Vaskulära sjukdomar	Vanliga	Vallningar
	Mindre vanliga	Hypotoni
	Mycket sällsynta	Vaskulit
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Vanliga	Dyspné
	Mindre vanliga	Hosta, rinit
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärter, illamående, dyspepsi, förändrade tarmvanor (inklusive diarré och förstopning)
	Mindre vanliga	Kräkningar, muntorrhet
	Mycket sällsynta	Pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Hepatit, gulsort, förhöjda leverenzymer*
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Alopeci, purpura, hudmissfärgningar, hyperhidros, klåda, hudutslag, exantem, urtikaria
	Mycket sällsynta	Angioödem, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, Quinckes ödем, fotosensibilitet
	Ingen känd frekvens	Toxisk epidermal nekrolysis
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ankelsvullnad, muskelkramper
	Mindre vanliga	Artralgi, myalgi, ryggsmärter
Njur- och urinvägssjukdomar	Mindre vanliga	Miktionsstörningar, nocturi, ökad urineringsfrekvens
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst	Mindre vanliga	Impotens, gynekomasti
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Mycket vanliga	Ödem
	Vanliga	Trötthet, asteni
	Mindre vanliga	Bröstmärter, värk, sjukdomskänsla
Utredningar	Mindre vanliga	Viktökning, viktminskning

* oftast i samband med kolestas

Exceptionella fall av extrapyramidal syndrom har rapporterats. Rapportering

av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 **Överdosering**

Erfarenheterna av avsiktig överdosering hos mänskliga är begränsade.

Symtom

Tillgängliga data tyder på att kraftig överdosering kan ge uttalad perifer vasodilatation och eventuellt reflexutlöst takykardi. Utpräglad och troligtvis förlängd systemisk hypotoni som övergår till chock, även med dödlig utgång, har rapporterats.

I sällsynta fall har icke-kardiogent lungödem rapporterats som en konsekvens av överdosering av amlodipin, detta kan manifesteras med fördöjd uppkomst (24-48 timmar efter intag) och kräva ventilationsstöd. Tidiga återupplivningsåtgärder (inklusive övervätskning) för att bibehålla perfusion och hjärtminutvolym kan vara utlösande faktorer.

Behandling

Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av amlodipin kräver aktivt kardiovaskulärt stöd med frekvent övervakning av hjärt- och andningsfunktion, extremiteterna i högläge och övervakning av cirkulerande blodvolym och urinproduktion.

En vasokonstriktor kan bidra till att återställa kärldonus och blodtryck, förutsatt att användningen inte är kontraindiceras. Intravenöst kaliumglukonat kan bidra till att motverka effekterna av kaliumkanalblockad.

Ventrikelsköljning kan vara värdefullt i en del fall. Hos friska frivilliga försökspersoner har administrering av aktivt kol i upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 mg (10 ml) visats minska absorptionshastigheten för amlodipin.

Eftersom amlodipin i stor utsträckning är proteinbundet, gör dialys sannolikt ingen nytta.

5. **FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

5.1 **Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Kaliumantagonister, kaliumantagonister med övervägande kärlektiv effekt, ATC-kod: C08CA01.

Amlodipin är en kaliumjon-inflödeskämmare i dihydropyridingruppen (långsam kanalblockerare eller kaliumjonantagonist) och hämmar det transmembrana flödet av kaliumjoner till glatt muskulatur i hjärta och kärl.

Verkningsmekanism

Mekanismen bakom amlodipins antihypertensiva effekt är en direkt relaxerande effekt på kärlens glatta muskulatur. Den exakta mekanismen med vilken amlodipin lindrar angina pectoris är inte helt klargjord, men amlodipin minskar den totala ischemiska belastningen genom följande två mekanismer:

- 1) Amlodipin vidgar perifera arterioler och minskar därmed det totala perifera motståndet (afterload) mot vilket hjärtat arbetar. Eftersom hjärtfrekvensen inte påverkas, medför denna minskade belastning på hjärtat att myokardiets energiförbrukning och syrebehov minskar.

2) Amlodipin verkar troligen också genom att dilatera de stora koronarkärlen och hjärtats arteriooler, såväl i normala som ischemiska områden. Denna dilatation ökar syretillförseln till myokardiet hos patienter med koronarkärlsspasm (Prinzmetals angina eller variantangina).

Farmakodynamisk effekt

Hos patienter med hypertoni ger en dos en gång dagligen kliniskt signifikant lägre blodtryck under hela 24 timmars intervall i såväl liggande som stående. På grund av sin långsamt insättande verkan orsakar amlodipin inte akut hypotoni.

Hos patienter med angina pectoris ökar administrering av amlodipin en gång dagligen total arbetsförmåga, födröjer anginaattacker och ger längre tid till 1 mm ST-sänkning. Detta minskar både frekvensen av anginaattacker och nitroglycerinkonsumtionen.

Amlodipin har inte satts i samband med några negativa metabola effekter eller förändring av plasmalipider och är lämpligt för patienter med astma, diabetes och gikt.

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av patienter med kranskärlssjukdom (CAD)

Amlodipins effektivitet för att förhindra kliniska händelser hos patienter med kranskärlssjukdom (CAD) har undersökts i en oberoende, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med 1 997 patienter: Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Av dessa patienter behandlades 663 med amlodipin 5–10 mg, 673 patienter behandlades med enalapril 10–20 mg och 655 patienter behandlades med placebo, förutom standardbehandling med statiner, betablockerare, diuretika och acetylsalicylsyra, under 2 år. De viktigaste effektresultaten redovisas i tabell 1. Resultaten visar att amlodipinbehandling gav färre sjukhusinläggningar på grund av angina pectoris och färre revaskulariseringssingrep hos patienter med CAD.

Tabell 1. Incidensen för signifikanta kliniska resultat i CAMELOT

Frekvens kardiovaskulära händelser, antal (%)				Amlodipin vs placebo	
Resultat	Amlopardin	Placebo	Enalapril	Riskkvot (95 % KI)	P-värde
Primärt effektmått					
Kardiovaskulära biverkningar	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	0,003
Enskilda komponenter					
Koroner revaskularisering	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03
Sjukhusinläggning p.g.a. angina pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
Icke-fatal hjärtinfarkt	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37
Stroke eller TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15
Kardiovaskulär död	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27
Sjukhusinläggning p.g.a. kongestiv hjärtsvikt	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46
Återupplivning efter hjärtstopp	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Ej tillämpl.	0,04
Nydebuterad perifer kärlsjukdom	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24

Förkortningar: KI – konfidensintervall, TIA – transitorisk ischemisk attack.

Behandling av patienter med hjärtsvikt

Studier avseende hemodynamik och kontrollerade kliniska studier avseende arbetsförmåga på patienter med hjärtsvikt NYHA-klass II–IV visade att amlodipin inte ledde till klinisk försämring uppmätt som arbetsförmåga, vänsterkammarejektionsfraktion och klinisk symtombild.

En placebokontrollerad studie (PRAISE) utformad för att utvärdera patienter med hjärtsvikt NYHA-klass III–IV som behandlades med digoxin, diureтика och ACE-hämmare visade att amlodipin inte ledde till ökad mortalitetsrisk eller kombinerad mortalitets-morbiditetsrisk vid hjärtsvikt.

Den totala kardiovaskulära mortaliteten påverkades inte av amlodipin i en uppföljande placebokontrollerad långtidsstudie (PRAISE-2) av amlodipin på patienter med hjärtsvikt NYHA-klass III–IV utan kliniska symptom och objektiva fynd som tydde på underliggande ischemisk sjukdom, på stabila doser av ACE-hämmare, digitalis och diureтика. I denna population observerades ett samband mellan amlodipin och ökat antal rapporter om lungödem.

Behandling för prevention av hjärtattack (ALLHAT-prövningen)

I en randomiserad, dubbelblind morbiditets-mortalitetsstudie kallad Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) jämfördes nya läkemedelsbehandlingar: amlodipin 2,5–10 mg/dag (kalciumantagonist) eller lisinopril 10–40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandlingar med tiaziddiuretikum, klortalidon 12,5–25 mg/dag, vid lindrig till måttlig hypertoni.

Totalt 33 357 hypertensiva patienter i åldern 55 år eller äldre randomiseras och följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna upvisade minst ytterligare en riskfaktor för kranskärlssjukdom, såsom tidigare hjärtinfarkt eller stroke (> 6 månader före studiestarten), eller annan dokumenterad aterosklerotisk kranskärlssjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), vänsterkammarhypertrofi fastställd med EKG eller ekokardiografi (20,9 %), pågående cigarettrökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärlssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling: Relativ risk (RR) var 0,98; 95 % KI (0,90–1,07), p = 0,65. Bland de sekundära effektmåtten var incidensen av hjärtsvikt (en komponent i det kombinerade kardiovaskulära effektmåttet) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % resp. 7,7 %, RR 1,38; 95 % KI [1,25–1,52], p < 0,001). Däremot sågs ingen signifikant skillnad i total mortalitet mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling. RR 0,96; 95 % KI (0,89–1,02), p = 0,20.

Behandling av barn (6 år och äldre)

I en studie med 268 barn i åldern 6–17 år med övervägande sekundär hypertoni jämfördes amlodipindoser på 2,5 mg och 5 mg med placebo. Båda doserna gav en signifikant större sänkning av det systoliska blodtrycket än placebo. Skillnaden mellan de båda doserna var inte statistiskt signifikant.

Amlodipins långtidseffekter på tillväxt, pubertet och generell utveckling har inte studerats. Långtidseffekten av amlodipinbehandling i barndomen för att minska kardiovaskulär morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte heller fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption, distribution och plasmaproteinbindning

Amlodipin absorberas väl efter oral administrering av terapeutiska doser med maximal plasmakoncentration 6–12 timmar efter dosen. Absolut biotillgänglighet har beräknats till 64–80 %. Distributionsvolymen uppgår till cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier har visat att ungefär 97,5 % av cirkulerande amlodipin är bundet till plasmaproteiner.

Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av födointag.

Metabolism/eliminering

Terminal elimineringshalveringstid i plasma är cirka 35–50 timmar och är konstant vid administrering en gång per dag. Amlodipin metaboliseras i hög utsträckning i levern till inaktiva metaboliter. Cirka 10 % av moderssubstansen och 60 % av metaboliterna utsöndras via urinen.

Nedsatt leverfunktion

Välldigt begränsade kliniska data finns tillgängliga för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leversvikt har en minskad clearance av amlodipin, vilket resulterar i längre halveringstid och högre AUC-värden på ungefär 40–60 %.

Äldre population

Tid till maximal plasmakoncentration av amlodipin är jämförbar för äldre och yngre patienter. Clearance för amlodipin tenderar att vara lägre, vilket leder till ökad AUC och elimineringshalveringstid hos äldre patienter. Ökningarna av AUC och elimineringshalveringstid hos patienter med kongestiv hjärtsvikt var förväntade för den undersökta åldersgruppen.

Pediatrisk population

En populationsfarmakokinetisk studie har utförts på 74 hypertensiva barn och ungdomar i åldern 1–17 år (varav 34 patienter var 6–12 år och 28 patienter 13–17 år). Barnen fick mellan 1,25 och 20 mg amlodipin en eller två gånger dagligen. Vanlig oral clearance (CL/F) hos barn 6–12 år och ungdomar 13–17 år var 22,5 respektive 27,4 l/tim för pojkar och 16,4 respektive 21,3 l/tim för flickor. Det var stora individuella variationer i exponeringen. Data för barn under 6 år är begränsade.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råtta och mus har visat försenad förlossning, förlängd förlossning och lägre överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

Nedsatt fertilitet

Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råtta som behandlades med amlodipin (hanråttor under 64 dagar och honråttor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m²). I en annan studie på råttor, där hanråttor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbar med en human dos baserad på mg/kg, fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon och testosteron i plasma samt en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermatider och Sertoliceller.

Karcinogenes, mutagenes

Inga tecken på karcinogenicitet kunde konstateras hos råtta och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råtta 2 gånger* den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råtta.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

* Beräknat på en patientvikt på 50 kg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälppämen

Medellångkedjiga triglycerider Sukralos
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

1 år.

Hållbarhet efter det att förpackningen öppnats första gången: 30 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Får
ej frysas.

Förvara flaskan upprätt.

Förvara behållaren i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

150 ml oral suspension i en bärnstensfärgad glasflaska (typ III) med barnskyddande lock (PP/LDPE)
och en doseringssked med två ändar för 5 ml/2,5 ml (polystyren).

Förpackningsstorlek: 150 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

TAW Pharma (Ireland) Ltd
104 Lower Baggot Street, Dublin 2,
D02 Y940, Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34237

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

05.12.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.02.2024